



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TRABAJO FIN DE GRADO
TENDENCIAS ACTUALES EN EL
TRATAMIENTO DEL CÁNCER
COLORRECTAL

Autora: Inés Soto Baselga

Tutor: José Antonio Guerra Guirao

Convocatoria: Junio

Índice

RESUMEN.....	3
1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3
1.1. Tipos de cáncer colorrectal.....	5
2. OBJETIVOS.....	5
2.1. Objetivo principal.....	5
2.2. Objetivos específicos:.....	5
3. METODOLOGÍA.....	5
4. RESULTADOS.....	6
4.1. Epidemiología, factores de riesgo y pronóstico.....	6
4.1.1. Factores de riesgo.....	7
4.1.1.1. Modificables.....	7
4.1.1.2. No modificables:.....	7
4.1.2. Pronóstico:.....	8
4.2. Diagnóstico del cáncer colorrectal.....	9
4.2.1. Sintomatológico:.....	9
4.2.2. Pruebas y exámenes.....	10
4.2.3. Estadificación.....	11
4.3. Tratamiento.....	12
4.3.1. Tratamiento quirúrgico.....	13
4.3.1.1. Cáncer de colon:.....	14
4.3.1.2. Cáncer de recto:.....	14
4.3.2. Tratamiento radioterapéutico.....	15
4.3.3. Tratamiento quimioterápico:.....	16
4.3.3.1. Esquemas terapéuticos clásicos.....	16
4.3.3.2. Tratamiento de la metástasis hepática:.....	18
Tratamientos complementarios.....	19
4.3.4. Nuevos abordajes terapéuticos: Terapias biológicas:.....	19
4.3.4.1. Fármacos anti-EGFR:.....	20
Cetuximab: (Erbix®).....	20
Panitumumab: (Vectibix®).....	21
4.3.4.2. Fármacos ANTI-VEGF.....	21
Bevacizumab (AVASTIN®):.....	22
4.3.4.3. Fármacos multidiana:.....	23
Ziv-aflibercept (ZALTRAP®).....	23
Regorafenib (Stivarga®).....	23
Ramucirumab (Cyramza®):.....	24
4.3.4.4. Inmunoterapia.....	24
4.3.4.4.1. Antígenos utilizados en el CRC:.....	25
4.3.4.4.2. Vacunas.....	25
4.3.4.4.3. Terapia celular adaptativa.....	27
5. Discusión y conclusiones.....	27
6. BIBLIOGRAFÍA.....	28

RESUMEN.

El cáncer colorrectal es el cáncer más diagnosticado en España actualmente, por delante del cáncer de mama, y de pulmón.

El presentar ciertas características como el sobrepeso, una enfermedad inflamatoria intestinal, tener antecedentes familiares de cáncer, así como ciertas actuaciones en el día a día como fumar, la inactividad física, el consumo en excesivo de carnes rojas y de alcohol favorece la aparición de esta enfermedad.

Desde la aparición del pólipo hasta el desarrollo del tumor pasan muchos años, y este proceso es debido a varios fallos en el sistema celular.

Es clave el diagnóstico precoz de esta enfermedad, es por esto, por lo que se recomienda a partir de los 50 años de edad realizarse controles periódicos.

En función del estadio en el que se encuentre el tumor, se llevará a cabo un tratamiento u otro, siendo la opción quirúrgica la primera, en caso de que sea posible. En caso de que no sea posible, se utilizará primero la quimioterapia y/o la radioterapia hasta que sea posible la extirpación del tumor.

Es muy típico, que en pacientes con CCR se produzca metástasis en el hígado.

Hay que realizar un seguimiento de los pacientes que han presentado este tipo de cáncer a lo largo de toda su vida, con el fin de evitar las recidivas, así como a las personas mayores de 50 años; para ello podemos utilizar diferentes pruebas como la colonoscopia, la sangre oculta en heces etc.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

El cáncer colorrectal (CCR) es el tipo de cáncer más comúnmente diagnosticado en España, representando el 15,0% de todos los nuevos casos, por delante del cáncer de próstata, el de mama y el de pulmón; esto supone en torno a **55 nuevos casos anuales por cada 100.000 varones españoles y unos 30 para las mujeres**. Aproximadamente 15.500 personas fallecen en nuestro país por esta causa; solo el cáncer de pulmón, con 22.000 fallecimientos anuales, supera al CCR como causa de muerte de origen neoplásico (CGCOF, 2016)

El **intestino grueso** es el último tramo del tubo digestivo. Tiene una longitud aproximada de 1,5 metros y se extiende desde el final del intestino delgado hasta el ano. (Eguino Villegas A, 2002)

La primera porción del intestino grueso está situada en la parte inferior derecha del abdomen, donde desemboca el intestino delgado y se llama ciego. Desde ahí el colon

asciende hasta llegar a la zona del hígado (colon ascendente) y atraviesa el abdomen (colon transverso). El colon se dirige posteriormente hacia abajo, denominándose colon descendente, hasta llegar a una zona denominada sigma que desemboca en el **recto** y finalmente en el **ano** que se abre al exterior por el esfínter anal, a través del cual se eliminan las heces. (AECC, 2002)

La función específica del colon ascendente y transversal consiste en absorber agua y electrolitos (sodio, potasio, etc) mientras que la función del colon descendente y recto consiste en almacenar las materias fecales hasta su expulsión por el ano. (AECC, 2002)

Tanto el colon como el recto están constituidos por varias capas de tejido, la más interna es la **mucosa**, que se encuentra rodeada por la **submucosa**, más externamente se sitúa la capa **muscular** (su contracción logra el avance del contenido del tubo digestivo) que a su vez está recubierta por la **serosa** (capa más externa). (AECC, 2002)

En la mucosa existen glándulas productoras de moco, es en ellas donde se produce con mayor frecuencia los tumores malignos. (AECC, 2002)

Aunque se suele hablar de cáncer colorrectal, el término engloba a dos tumores de comportamiento muy diferente: cáncer de colon y cáncer de recto. (AECC, 2002)

Desde la transformación de una primera célula normal hasta la aparición de un cáncer detectable es necesario que transcurra un número elevado de años, ya que, es un proceso que conlleva múltiples alteraciones en los genes. (SAS, 2005).

Ha sido posible establecer que el adenoma o pólipo adenomatoso es una lesión premaligna que precede en la mayoría de ocasiones a la aparición del cáncer, de manera que su extirpación reduce o incluso anula el riesgo de desarrollar esta neoplasia. (Aysuo, M^aL, 2007)

Existen tres vías de carcinogénesis bien caracterizadas:

1. La vía **supresora** es la más frecuente y se caracteriza por la presencia de anomalías cromosómicas con pérdidas y ganancias alélicas. Estas alteraciones promueven la carcinogénesis mediante la inactivación de genes supresores de tumores y el aumento del número de copias de oncogenes. (Aysuo, M^aL, 2007)
2. La vía **mutadora**: el mecanismo de carcinogénesis es el acúmulo de mutaciones en el genoma por un defecto en el llamado sistema de reparación del ADN, compuesto por cuatro genes (MLH1, MSH2, MSH6 Y PMS2) estas mutaciones tienden a ocurrir con mayor frecuencia en microsatélites. (Aysuo, M^aL, 2007)
3. La **inactivación transcripcional** mediada por metilación de las citosinas localizadas en las llamadas islas CpG del promotor de determinados genes supresores de tumores. Así, en el CCR se ha descrito un subtipo de tumor que presenta frecuentemente hipermetilación de múltiples genes supresores de

tumores, conocido como fenotipo CIMP o fenotipo metilador. (Aysuo, M^aL, 2007)

1.1. Tipos de cáncer colorrectal.

Si observamos las células malignas al microscopio podemos encontrar distintos tipos. Entre ellos destaca por su incidencia el **adenocarcinoma** que se produce en las glándulas que recubre el interior del colon y del recto. Es el tipo de cáncer más frecuente ya que aparece en el 90-95% de los casos. (AECC, 2002)

Otros tumores que pueden presentarse, aunque con mucha menor frecuencia, son los siguientes:

1. Sarcomas: tumores de tejido de conexión del tubo digestivo.
2. Linfomas: cáncer de las células de la defensa del estómago e intestino
3. Tumores carcinoides: de las células productoras de hormonas del aparato digestivo.
4. Melanomas

2. OBJETIVOS.

2.1. Objetivo principal.

El objetivo principal del presente trabajo de fin de grado es realizar una revisión sobre los nuevos abordajes terapéuticos del cáncer colorrectal.

2.2. Objetivos específicos:

Los objetivos específicos los podemos resumir en:

- Analizar la epidemiología, factores de riesgo y pronóstico.
- Analizar el diagnóstico.
- Analizar las distintas alternativas de tratamiento.

3. METODOLOGÍA.

Para dar una respuesta a los objetivos de esta revisión, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica desde febrero hasta mayo de 2017 en bases de datos generales como CIMA, AEM, Pubmed. Además se ha recogido información de diferentes libros, guías y protocolos de actuación.

He realizado una revisión bibliográfica de los nuevos avances terapéuticos del cáncer de colon y recto. Para ello he mirado en diferentes artículos publicados recientemente para, posteriormente, poder sintetizar y resumir lo más importante de estos progresos.

Para llevar a cabo este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica de diversos artículos científicos de origen nacional e internacional, así como de páginas web de contenido científico y fiable.

Se han revisado artículos de bases de datos bibliográficas internacionales con MedLine, Scopus, etc., y nacionales como MEDES, introduciendo en la estrategia de búsqueda términos como:

1. Cancer colorrectal
2. Tratamiento
3. Terapias inmunológicas
4. Terapias biológicas
5. Cancer de colon
6. Quimioterapia
7. Etc..

Por otro lado, se han revisado tratados de farmacología, así como las fichas técnicas de los medicamentos aprobados en España y en la Unión Europea. También se han incluido en esta revisión bibliográficas guías de actuación clínica vigentes en España.

Posteriormente se han analizado los artículos escogidos y la información extraída de todas las fuentes para hacer un análisis crítico de la misma.

4. RESULTADOS.

4.1. Epidemiología, factores de riesgo y pronóstico.

A nivel mundial en el año 2012 el CCR representaba el tercero en incidencia en ambos sexos después de cáncer de pulmón y mama (SEOM, 2017) , sin embargo en el año 2015 Según el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, fue el tipo de cáncer más comúnmente diagnosticado en España, con una estimación del 15,0% de todos los nuevos casos de cáncer diagnosticados, por delante del cáncer de próstata y el de pulmón.

En los estudios donde se han diferenciado específicamente, la proporción entre los cánceres de colon y los de recto, difieren según la localización geográfica; en concreto, en Estados Unidos es de 2,4:1, mientras que en la Unión Europea la relación es de 1,5:1.

La edad media de presentación es 70-71 años y la mayoría de los pacientes tienen más de 50 años en el momento del diagnóstico, pero no hay que olvidar que también puede aparecer en personas más jóvenes.

Los factores de riesgo de esta enfermedad los podemos clasificar en modificables y no modificables: (ACS, 2017).

4.1.1. Factores de riesgo.

4.1.1.1. Modificables.

1. **Sobrepeso u obesidad:** aumenta el riesgo de cáncer de colon tanto en hombres como en mujeres, aunque esta asociación parece ser mayor entre los hombres.
2. **Inactividad física:** estar más activo podría ayudar a disminuir el riesgo.
3. Ciertos tipos de **alimentos**:
 - a. Aumentan el riesgo:
 - i. Alto consumo de carnes rojas: res, cerdo, cordero, hígado)
 - ii. Carnes procesadas: salchichas, y algunas carnes frías.
 - b. Disminuyen el riesgo:
 - i. Alto consumo de vegetales, verduras, frutas y granos integrales.
4. **Tabaquismo:** las personas que han fumado durante mucho tiempo, tienen mayor probabilidad de sufrir CCR que las que no.
5. Consumo excesivo de **alcohol**: no más de dos tragos al día para los hombres y un trago al día para las mujeres, podría dar muchos beneficios para la salud, incluyendo un menor riesgo.

4.1.1.2. No modificables:

1. **Envejecimiento:** las probabilidades aumentan significativamente después de los 50 años de edad.
2. **Antecedente personal de CCR o pólipos colorrectales:** Si presenta un antecedente de pólipos adenomatosos (adenomas), tiene un mayor riesgo de cáncer colorrectal. Esto es especialmente cierto si los pólipos son grandes o si existen muchos de ellos.
3. **Antecedente personal de enfermedad inflamatoria del intestino,** incluyendo colitis ulcerosa, o enfermedad de Crohn. La IBD es una afección en la que el colon se encuentra inflamado por un tiempo prolongado, las personas que han padecido esto durante muchos años a menudo llegan a tener displasia. El síndrome del intestino irritable no aumenta el riesgo.
4. **Antecedente familiar de CCR o pólipos adenomatosos:** si el antecedente es un familiar de primer grado, tienen mayor riesgo, y aún mas si el familiar fue diagnosticado con cáncer cuando tenía menos de 45 años, o si más de un familiar de primer grado es afectado.
5. Tener un **síndrome heredado:** del 5% al 10% de las personas que padecen cáncer colorrectal presentan defectos genéticos hereditarios:
 - a. Poliposis adenomatosa familiar (FAP): es causada por una mutación en el gen APC (1% del total). Se desarrollan cientos o miles de póliops en la adolescencia o edad adulta temprana. Al cumplir los 40, casi todas las personas, tendrán cáncer de colon, si no se extrae antes para prevenirlo.
 - b. Síndrome de Lynch: (cáncer de colon hereditario sin poliposis, o HNPCC): representa alrededor del 2% al 4% de todos los cánceres colorrectales. En la mayoría de los casos, este trastorno es causado por un defecto hereditario en

el gen *MLH1* o el gen *MSH2*. Estos genes ayudan a reparar el ADN dañado. En las personas con este síndrome se originan cánceres cuando son relativamente jóvenes, aunque no tan jóvenes como en la FAP. Pueden presentar pólipos, pero sólo suelen tener pocos.

- c. Síndrome de Turcot: se presenta en raras ocasiones, y las personas mayores están en mayor riesgo de pólipos adenomatosos y cáncer colorrectal, así como tumores cerebrales. Dos tipos:
 - i. Debido a cambios genéticos similares a aquellos vistos en poliposis adenomatosa familiar, en cuyos casos los tumores cerebrales son meduloblastomas.
 - ii. Causado por cambios genéticos similares a aquellos vistos en el síndrome de Lynch, en cuyos casos los tumores cerebrales son glioblastomas.
 - d. Síndrome Peutz-Jeghers: afección hereditaria poco común tienden a presentar pecas alrededor de la boca y un tipo especial de pólipo en sus tractos digestivos (hamartoma). Este síndrome es causado por mutaciones en el gen *STK11*.
 - e. Poliposis relacionada con MUTYH: las personas con este síndrome desarrollan pólipos en el colon, los cuales se tornarán cancerosos si no se remueve el colon. Este síndrome es causado por mutaciones en el gen *MUTYH*.
6. **Antecedentes étnicos y raciales**: por razones, aún desconocidas, las personas de raza negra tiene las tasas de incidencia y de mortalidad de CCR más altas.
7. **Diabetes tipo 2**: las personas con esta enfermedad tienen mayor riesgo. Comparten algunos de los mismos factores de riesgo (sobrepeso, obesidad). Estas personas también suelen tener un pronóstico menos favorable después del diagnóstico.

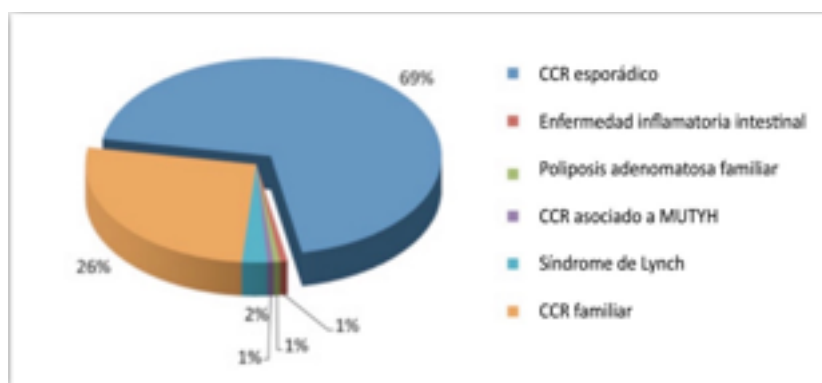


Figura 1. Título de la IMAGEN y FUENTE

4.1.2. Pronóstico:

El pronóstico para los pacientes de cáncer de colon se relaciona claramente con el grado de penetración del tumor a través de la pared intestinal, la presencia o ausencia de compromiso ganglionar y la presencia o ausencia de metástasis a distancia; asimismo, la

obstrucción intestinal y la perforación intestinal son indicadores de un pronóstico precario. (CGCOF, 2016)

Las concentraciones séricas elevadas **del antígeno carcinoembrionario (ACE)** antes del tratamiento tienen una significación pronóstica negativa. (CGCOF, 2016)

Por lo que se refiere al pronóstico de los pacientes con cáncer de recto, los factores más significativos son similares a los del cáncer de colon. En cualquier caso, se relaciona con la adherencia a órganos adyacentes o invasión de los mismos, la presencia o ausencia de compromiso tumoral en los ganglios linfáticos y número de ganglios linfáticos positivos, la presencia o ausencia de metástasis a distancia, la perforación u obstrucción del intestino, la presencia o ausencia de características patológicas de riesgo alto (tales como márgenes quirúrgicos positivos, invasión linfovascular, invasión perineural o características histológicas precariamente diferenciadas) y el margen circunferencial de resección (MCR) o la profundidad de la penetración del tumor a través de la pared intestinal. (CGCOF, 2016)

4.2. Diagnóstico del cáncer colorrectal.

4.2.1. Sintomatológico:

Según la guía práctica de la aecc, los síntomas pueden variar en función de su localización dentro del intestino grueso:

- Sangre en las heces: es uno de los síntomas mas frecuentes. este síntoma puede ser intermitente, ya que el pólipo o cáncer no tiene por qué sangrar todos los días.
- Sangre roja, más frecuente en tumores de recto, sigma y colon descendente
- Sangre negra, que se mezcla con las heces dando lugar a deposiciones de color negro también llamadas melenas. Las melenas aparecen con más frecuencia cuando el tumor está situado en el colon ascendente.
- Tras cierto tiempo esto puede acabar en anemia.
- Cambio en el ritmo de las deposiciones: aparece diarrea o estreñimiento en personas con ritmo intestinal previo normal, aunque, lo más frecuente es que se intercalen periodos de estreñimiento con periodos de diarrea.
- Heces más estrechas: se produce porque el tumor está estrechando el intestino y no permite el paso de las heces normalmente.
- Tenesmo o sensación de evacuación incompleta: suele aparecer en tumores localizados en el recto o en el colon izquierdo.
- Dolor abdominal: síntoma frecuente, pero generalmente, se trata de un dolor inespecífico.
- Cuando el tumor cierra parcialmente el calibre del tubo intestinal se produce un cuadro de dolor abdominal tipo cólico. Cuando el cierre es completo se acompaña de estreñimiento y vómito.

- El cansancio extremo o la pérdida de peso sin causa aparente: síntomas generales e inespecíficas.

4.2.2. Pruebas y exámenes

Según la asociación americana contra el cáncer, estas pruebas las podemos dividir en:

A. Invasivas:

- **Sigmoidoscopia flexible:** el médico observa parte del colon y del recto con un sigmoidoscopio (un tubo con una luz y flexible, que tiene una pequeña cámara de video en el extremo). Se introduce por el recto y se dirige hacia la parte inferior del colon, con el fin de detectar (y posiblemente extirpar) cualquier anomalía.
- **Colonoscopia:** se examina el colon y el recto en toda su extensión con un colonoscopio (un tubo delgado y flexible que tiene una fuente de luz y una pequeña cámara de video en el extremo). Es una versión larga de un sigmoidoscopio. Se introduce por el ano hacia el recto y el colon. A través del colonoscopio, se pueden pasar instrumentos especiales para hacer una biopsia (muestra) o extirpar cualquier área que se vea sospechosa, como pólipos, de ser necesario.

B. No invasivas

- **Radiológicas:**
 - Enema de bario de doble contraste: es básicamente un tipo de radiografía. Se introduce sulfato de bario, que es un líquido calcáreo, y aire en el colon y el recto para delinear el revestimiento interior. Esto puede mostrar áreas anormales en las radiografías. Si se observan áreas sospechosas, se examina con colonoscopia para examinarlas aún más
 - Colonografía con CT (colonoscopia virtual) este estudio es un tipo avanzado de tomografía computarizada del colon y del recto. Usa rayos X, toma muchas imágenes al tiempo que un dispositivo rota alrededor del paciente, luego, una computadora combina estas fotografías en imágenes de secciones transversales de la parte del cuerpo que se está estudiando.
- **Detección de sangre oculta en heces:**
 - Prueba basada en guayacol (gFOBT): detectar sangre oculta en las heces fecales. Esta prueba se hace porque a menudo los vasos sanguíneos más grandes de los pólipos o los cánceres colorrectales son frágiles y se lesionan fácilmente durante el paso del excremento. Los vasos dañados usualmente liberan sangre en el excremento, pero sólo en pocas ocasiones hay suficiente sangre visible en el excremento. Detecta sangre en las heces a través de una reacción química. Si el resultado es

positivo, se necesitará una colonoscopia para saber la razón del sangrado.

- Prueba inmunoquímica fecal (FIT) Detecta sangre oculta en el excremento, esta prueba reacciona con parte de la proteína de la hemoglobina humana, la cual se encuentra en los glóbulos rojos.
- **Prueba del ADN en las heces fecales:** busca ciertas secciones anormales de ADN provenientes del cáncer o de células de pólipos. A menudo, las células de los cánceres colorrectales contienen mutaciones del ADN en ciertos genes. Las células de los cánceres colorrectales o de los pólipos con estas mutaciones a menudo llegan hasta las heces.

Para la mayoría de los adultos, la Sociedad Americana Contra El Cáncer recomienda comenzar con una de estas pruebas de detección a los 50 años. Es posible que algunas personas en mayor riesgo de cáncer colorrectal necesiten iniciar las pruebas de detección a una edad más temprana.

En el caso de que se encuentre en estas pruebas anormalidades, se va a realizar una biopsia y a estudiar la evolución de la lesión, pólipo o cáncer.

La malignización del pólipo sigue unos pasos bien definidos que comienzan con una alteración mínima de las células (displasia leve) que puede progresar a modificaciones más importantes (displasia moderada y severa), para pasar a carcinoma in situ (las células alteradas están situadas en la parte más superficial de la mucosa) y posteriormente invadir la pared del colon o del recto (carcinoma invasivo). Este proceso es lento y puede durar entre 10 y 15 años (ACS, 2017)

Una vez se detecta la presencia del tumor, se llevan a cabo una serie de pruebas para poder estadificarlo, las pruebas para la estadificación son: la colonoscopia completa, una analítica con CEA (útil como valor pronóstico), Rx de torax y/o TAC torácico, ecografía abdominal y/o TAC abdómino- pélvico, ecografía endorrectal para cáncer de recto y la RNM en cáncer de recto. (Reyes Melian J:M^a, 2011).

4.2.3. Estadificación.

Con estas pruebas, podemos clasificar el tumor, utilizando una de las siguientes clasificaciones:

1. Clasificación TNM: este sistema describe el grado de extensión del tumor, la afectación o no de los ganglios y la ausencia o presencia de metástasis. Estas categorías se pueden agrupar para determinar las distintas etapas de la enfermedad:
 - **Estadio 0:** denominado carcinoma “in situ”. Es la fase más precoz de la enfermedad, en la que las células malignas no traspasan la mucosa del colon o del recto

- **Estadio I:** el tumor ha crecido traspasando varias capas, pero sin atravesar, en ningún caso, la capa muscular. No existe afectación de los ganglios.
- **Estadio II:** el tumor ha atravesado todas las capas que constituyen la pared del colon o recto, y en algunos casos puede haber afectación de otros órganos. No se aprecia afectación ganglionar.
- **Estadio III:** existen ganglios afectados, independientemente de hasta donde hayan penetrado las células tumorales en la pared.
- **Estadio IV:** el tumor se ha diseminado y ha afectado a otros órganos a distancia.

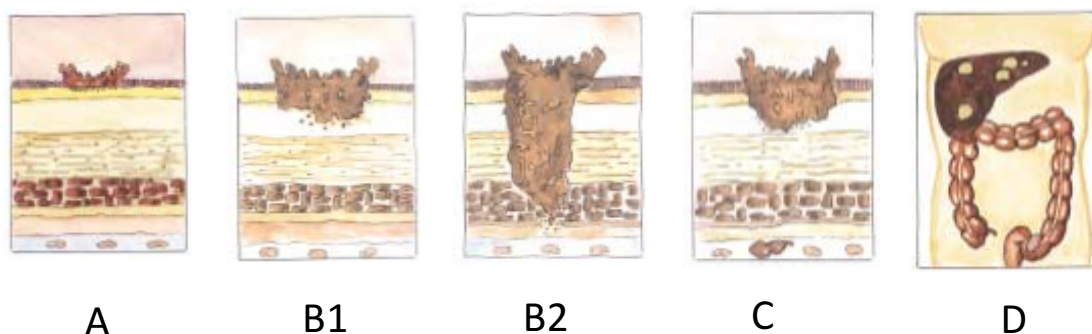


Figura 2. *Clasificación de Astler y Collier: A-D: A: lesión limitada a la mucosa sin afectación ganglionar. (I); B1: el tumor afecta a parte de la pared del colon o recto, sin atravesarla ni afectar ganglios. (I); B2: afecta a toda la pared sin invasión ganglionar. (II); C: la enfermedad puede afectar a parte o a toda la pared, con afectación ganglionar. (III); D: existe afectación de otros órganos alejados. (IV) (AECC, 2016).*

El CCR crece o se disemina de tres maneras (ACS, 2017)

1. **Crecimiento local:** la extensión local del tumor se produce, principalmente, porque crece en profundidad invadiendo todas las capas que forman la pared del tubo digestivo, es decir, crece desde la mucosa hasta la serosa pasando por las capas submucosa y muscular.
2. **Diseminación ganglionar (linfática):** el CCR puede diseminarse a los ganglios de la zona a través de la linfa. Esta diseminación depende en gran medida de la penetración del tumor en la pared intestinal, de la velocidad de crecimiento y del tiempo de evolución de la enfermedad.
3. **Diseminación hematológica:** las células tumorales pasan al torrente circulatorio y a través de sangre pueden llegar a otros órganos alejados del tubo digestivo. Este proceso depende de la penetración del tumor, de la afectación de ganglios y de la agresividad del mismo.

El órgano que más se afecta en el CCR es el hígado, y desde ahí, puede diseminarse al pulmón, hueso y cerebro.

4.3. Tratamiento.

Según la sociedad española de oncología, en la elección del tratamiento más adecuado para un paciente, se tienen en cuenta:

- **Factores dependientes del paciente:** edad, estado general, situación nutricional, otras enfermedades importantes como, enfermedades de corazón (= cardiopatías), la voluntad y decisión del propio paciente.
- **Factores dependientes del tumor:** zona del colon o recto donde está el cáncer, fase de desarrollo (= estadio), estado de RAS en los cánceres colorrectales metastáticos, tipo de tumor (adenocarcinoma, linfoma, etc).
- **Factores dependientes del tratamiento:** tipo de cirugía, tolerancia y eficacia de la quimioterapia, estado mutacional de RAS para los anticuerpos monoclonales anti-EGFR, o de la radioterapia.

Los tres tipos principales de tratamiento del CCR son la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia aunque, en algunos pacientes, el tratamiento será exclusivamente sintomático (por ejemplo: calmantes si hay dolor) o endoscópico (resección de pólipos o colocación de prótesis).

En muchas ocasiones, la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia se combinan (enfoque multidisciplinar) pero otras veces solo está indicado uno de ellos.

- Como pauta general, el tumor primario (el tumor que está en el colon y/o recto) se extirpa si no existen metástasis a distancia o si produce muchos síntomas (como sangrado, obstrucción...). Según el grado de invasión de la pared del colon/recto o si existe afectación ganglionar, se recomienda administrar quimioterapia complementaria. En el cáncer de recto también puede estar indicada la radioterapia preoperatoria, generalmente, aunque a veces se administra después de la cirugía.
- Si existen metástasis a distancia, la quimioterapia (+ anticuerpos monoclonales) es el tratamiento clave, asociando radioterapia o/y cirugía en situaciones determinadas.

En los siguientes apartados vamos a analizar los diferentes tratamientos:

4.3.1. Tratamiento quirúrgico

La cirugía es la base fundamental del tratamiento con éxito del carcinoma colorrectal. Su objetivo es la extirpación del tumor primario y de cualquier extensión loco-regional. (Ayuso M^aL, 2007)

Se debe distinguir entre carcinoma de colon y recto:

- **Colón:** es predominantemente intraperitoneal, móvil, lo que facilita su resección con márgenes amplios, y su diseminación será predominantemente a distancia, con preferencia en el hígado, luego el peritoneo, quedando en último lugar en frecuencia la recurrencia local. (Ayuso M^aL, 2007)

- **Recto y recto-sigma:** extraperitoneales, situados en el marco óseo pélvico, plantean mayores dificultades para reseca el tumor con márgenes amplios, por lo que su tendencia es la recidiva local en la pelvis menor (Ayuso M^aL, 2007)

4.3.1.1. *Cáncer de colon:*

Para este cáncer la cirugía suele ser el principal tratamiento local. Consiste en la extirpación del segmento del colon en el que se asienta el tumor, así como, un tramo de tejido normal a cada lado de la lesión y los ganglios linfáticos correspondientes. (Ayuso M^aL, 2007)

Posteriormente se unen los extremos del colon para restablecer la continuidad del tubo digestivo y mantener su función intacta. (Ayuso M^aL, 2007)

4.3.1.2. *Cáncer de recto:*

Desde el sigma hasta el ano, el recto se puede dividir en 3 secciones de 5 centímetros cada una: tercio superior, medio e inferior:

- En el tercio superior la intervención es como en el colon, se extirpa el segmento del tumor con los ganglios y se restablece la continuidad, uniendo el recto con el ano de tal forma que el contenido fecal se expulsa al exterior por la vía natural. (Ayuso M^aL, 2007)
- Hace unos años, los tumores del tercio medio se trataban realizando una intervención en la que era necesario llevar a cabo una extirpación del ano y crear una abertura al exterior (colostomía) a través de la pared del abdomen para que fuera posible eliminar los desechos del organismo. (Ayuso M^aL, 2007)

En la actualidad, se sabe que el resultado del tratamiento quirúrgico conservador del esfínter anal es igual al de una cirugía mas agresiva, por tanto siempre que sea posible es preferible tratar de llevar a cabo una cirugía conservadora. (Ayuso M^aL, 2007)

- En los tumores del tercio inferior, en la gran mayoría, es preciso realizar una colostomía permanente, ya que, al ser preciso extirpar segmentos sanos del tubo digestivo a ambos lados del tumor, no suele quedar suficiente margen para unir el recto con el esfínter. (Ayuso M^aL, 2007)

En casos muy seleccionados (dependerá de las características del tumor y del enfermo), se puede administrar, antes de la cirugía, un tratamiento con radioterapia, con o sin quimioterapia, para disminuir el tamaño del tumor y poder hacer una cirugía radical pero preservando el esfínter anal. (Ayuso M^aL, 2007)

Puede ocurrir que en el momento del diagnóstico la enfermedad esté más avanzada y se observe afectación del hígado o que el tumor invada órganos vecinos, en dichos pacientes, la cirugía también puede ser un tratamiento eficaz de varias maneras:

- Si la afectación del hígado es pequeña, se puede extirpar la zona de la metástasis. (Ayuso M^aL, 2007)
- Si la invasión local por el tumor es importante y no es posible extirparlo en su totalidad, se puede llevar a cabo una intervención con función paliativa. La intervención consiste en conectar la zona previa y la posterior del tumor empleando un asa intestinal, de tal forma que las heces no tengan que pasar la zona del colon afectada por la lesión. (Ayuso M^aL, 2007)

4.3.2.Tratamiento radioterapéutico

El tratamiento con radioterapia consiste en emplear radiaciones ionizantes de alta energía con el objeto de destruir células tumorales (AECC, 2002).

Generalmente, tiene un papel importante en el tratamiento del cáncer de recto, mientras que en el de colon no se utiliza de forma rutinaria. debido a que el cáncer de recto tiende a reaparecer en la zona de intervención. (AECC, 2002).

La finalidad de la radioterapia varía en función del momento en que se administre:

1. Previa a la cirugía: el objetivo es reducir el tamaño del tumor, permitiendo realizar una cirugía conservadora en determinados casos, y disminuyendo la posibilidad de que se diseminen células durante la cirugía. (AECC, 2002).
2. Posterior a la cirugía: permite destruir células tumorales que hayan podido quedar tras la intervención. (AECC, 2002).

La radioterapia en el tratamiento preoperatorio en pacientes con cáncer de recto en estadios II y III, esta hoy en día aceptado; mejorando las tasas de cirugía conservadora y disminuyendo las tasas de recaída local sin aumentar las complicaciones postquirúrgicas. (AECC, 2002).

Para aquellos pacientes con márgenes afectos tras cirugía y cuando no se ha administrado la radioterapia preoperatoria en el cáncer de recto estadios II y III eleva la tasa de infraestadificación y de remisiones complejas patológicas. (AECC, 2002).

En el tratamiento del cáncer de recto, la radioterapia puede administrarse de dos formas:

1. **Externa:** La radiación se administra por medio de una máquina, denominada acelerador lineal, que en ningún momento contacta con el paciente. (AECC, 2002).

2. **Interna:** En el cáncer de recto el empleo de esta modalidad de radioterapia es poco frecuente y únicamente se realiza en casos muy seleccionados.

Se administra a través de materiales radioactivos que se colocan próximos al tumor. También se denomina radioterapia intracavitaria. Se realiza introduciendo un tubo (endoscopio ancho) en la parte final del recto. En el interior de dicho tubo se coloca una unidad de rayos X de baja energía que proporciona el tratamiento directamente sobre el tumor. (AECC, 2002).

4.3.3. Tratamiento quimioterápico:

De acuerdo con la asociación española de oncología, la quimioterapia consiste en la administración de medicamentos con actividad antitumoral. Estos medicamentos se denominan citostáticos o quimioterápicos y actúan sobre las células alterando su función y favoreciendo que se destruyan. No todos los pacientes con cáncer de colon o recto deben recibir quimioterapia y en otros casos puede estar contraindicada, podemos clasificar la quimioterapia de la siguiente manera:

- Quimioterapia adyuvante: se administra generalmente después de un tratamiento principal como es la cirugía, para disminuir la incidencia de diseminación a distancia del cáncer.
- Quimioterapia neoadyuvante: Es la quimioterapia que se inicia antes de cualquier tratamiento quirúrgico o de radioterapia. La quimioterapia neoadyuvante disminuye el estadio tumoral pudiendo mejorar los resultados de la cirugía y de la radioterapia y en algunas ocasiones la respuesta obtenida al llegar a la cirugía.
- Quimioterapia de inducción o conversión: la quimioterapia para enfermedad avanzada que se utiliza antes de cualquier otro tipo de tratamiento local, con intención de reducir la cantidad de enfermedad o lograr convertir la enfermedad en operable, cuando inicialmente no lo era.
- Quimioterapia paliativa: en tumores que no se vayan a intervenir quirúrgicamente por existir metástasis a distancia y cuando la finalidad del tratamiento no sea curativa.

4.3.3.1. Esquemas terapéuticos clásicos

Los principales principios activos utilizados en los esquemas de quimioterapia clásicos son los siguientes: (González Barón, M, 2000)

- **Antimetabolitos:** inhibidores irreversibles de la enzima timidilato sintasa, esta queda inhibida gracias a la formación de un grupo ternario FdUMP y los folatos.
 - El 5- fluoruracilo: se administra vía intravenosa, en monoterapia consigue alrededor de un 20% de respuestas, con un dudoso impacto sobre la supervivencia.

- Capecitabina: se administra por vía oral, se transforma en doxifluridina primero, y en 5FU después. Ha demostrado ser activa en tumores sensibles y resistentes al 5FU.
- **Inhibidores de la topoisomerasa I** (enzima que introduce roturas monocatenarias en el ADN, que permiten su giro y relajación, facilitando así el desarrollo de la transcripción, la reparación y replicación, posteriormente la misma, religa el ADN). Impiden la religación del ácido nucleico. Se acumulan así roturas en el ADN que desencadenan finalmente la muerte celular por apoptosis
 - Irinotecán
 - Topotecan
- **Complejos de coordinación del platino:** forman enlaces covalentes con el ADN, inhibiendo la síntesis celular.
 - Cisplatino
 - Oxaliplatino
 - Carboplatino
- **Ácido folínico (leucovorina, LV):** utilizado para el incremento de la actividad del 5-FU, inhibiendo la timidilato sintasa.

Los principales esquemas terapéuticos se resumen en las siguientes tablas (CITA)

Tabla 1 - Esquema de administración de 5FU/Capecitabina

Esquema	Oxaliplatino (mg/m ²)	A. folínico	5FU bolo	5FU ic	intervalo
FOLFOX4	85d1	200, d1-2	400 d1-2	600ic 22h, d1-2	14d
FOLFOX6m	100d1	400d1	400d1	2400-3000 ic 46h d1	14d
Oxa/5FU ic TTD	85d1	-	-	2250 ic 48h	14d
XELOX	130d1	-	Capecitabina d1-14	1000mg/m ² 12h	21d

Tabla 2 – Esquema de oxaliplatino y fluoropirimidinas

Esquema	Oxaliplatino	A. folínico	5FU bolo	5FU ic	Intervalo
IFL	125d1	20	500	-	Semanalx4 cada 6
FOLFIRI	180d1	400d1	400d1	2400ic 46h d1	14 d

Tabla 3 – Esquema de irinotecan y fluoropirimidina

Regimen	Forma de administración	Dosis	Intervalo
Clínica Mayo	Bolo	5FU iv 425mg/m ² /d x 5 días + LViv 200mg/m ² /d x 5 días	Cada 28 días
Roswell Park	Bolo	5FU iv 500mg/m ² /semanal + LViv 500mg/m ² /semanal	Semanal x 6, 2 d descanso
Machover	Bolo	5FU iv 370mg/m ² /d x 5 días + LViv 200mg/m ² /d x 5 días	Cada 28 horas
De Gramont	Infusión continua + bolo	5FU iv 400mg/m ² bolo + 600mg/m ² ic 22horas + LViv 200mg/m ² , días 1 y 2	Cada 14 días
TTD	Infusión continua	5FU 3,5g/m ² en ic de 48h	Semanal
AIO	Infusión continua	5FU 2600mg/m ² ic de 24horas + LV 500mg/m ² /semanal	Semanal x 6
Lockich	Infusión continua	5FU 300mg/m ² /día	Sin interrupción
Capecitabina	Oral	1250mg/m ² /12h x 14d	Cada 21 días

Para la elección del tratamiento adecuado, vamos a llevar a cabo un análisis del estadio, y así elegir el tratamiento adecuado. Siguiendo la clasificación TNM se pueden establecer las siguientes pautas. (Informe de Posicionamiento terapéutico regorafenib, 2016)

- Estadio 0 (Tis N0 M0): escisión local.
- Estadio I (T1-2 N0 M0): amplia resección quirúrgica. Resección con anastomosis/colectomía.
- Estadio II A, B, C (T3, N0 M0, T4 a-b N0 M0): Resección quirúrgica amplia con anastomosis/colectomía. Se valorará el uso de quimioterapia adyuvante basada en 5-fluorouracilo ± radioterapia (en el caso del cáncer de recto).
- Estadio III (Tx, N1-2, M0): Resección con anastomosis/colectomía seguido de FOLFOX4 o XELOX ± radioterapia (en el caso del cáncer de recto). En los pacientes con estadio IV el tratamiento comprende diferentes abordajes en función de la resecabilidad tanto del tumor primario como de las metástasis identificadas. La opción quirúrgica, farmacológica y radioterápica también pueden ser consideradas desde un punto de vista paliativo.

4.3.3.2. Tratamiento de la metástasis hepática:

Según Consejo General del Colegios Oficiales de Farmacéuticos, se estima que alrededor del 50% de los pacientes de cáncer de colon acaban por presentar metástasis hepáticas, ya sea en el momento de la presentación inicial o como resultado de la

recidiva de la enfermedad. Una proporción pequeña de pacientes con metástasis hepáticas son aptos para someterse a resección quirúrgica. No obstante, los avances en las técnicas de ablación del tumor y en la quimioterapia están ampliando las opciones de tratamiento. Para los pacientes con metástasis hepática que se considera resecables, las tasas de supervivencia a 5 años oscilan entre el 25% y el 40%.

Aquellos casos en los que se considere irresecable inicialmente, ocasionalmente podría ser resecable tras la administración de quimioterapia, alcanzando una tasa de supervivencia a 5 años.

Hay diversas técnicas ablativas que permiten eliminar las metástasis hepáticas macroscópicas, sin necesidad de recurrir a la cirugía convencional. En este sentido, la ablación por radiofrecuencia aparece como una técnica inocua. La ablación crioquirúrgica es otra opción factible y otras técnicas ablativas locales que se utilizaron para tratar las metástasis en el hígado incluyen embolización y radioterapia intersticial.

Tratamientos complementarios.

Entre estas terapias podemos citar (SEOM)

- En algunas ocasiones, hay que realizar tratamientos especiales para controlar el dolor o, por ejemplo, para extraer el líquido que se puede acumular en el abdomen.
- A veces, se coloca una **prótesis** en el tumor colorrectal para evitar que se produzca una obstrucción.
- Algunos tumores muy pequeños se tratan solo con resección por **endoscopia**.
- La radiofrecuencia y la radioterapia esterotáxica son ejemplos de tratamientos locales para determinadas metástasis en casos concreto.

4.3.4. Nuevos abordajes terapéuticos: Terapias biológicas:

Actualmente, la investigación está centrada en la búsqueda de principios activos, que tengan una diana específica, aumentando así la eficacia del medicamento. Podemos clasificar las terapias biológicas:

- Fármacos anti-EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico: EGFR, ErbB-1 o HER1 en el ser humano)
 - Cetuximab: anticuerpo monoclonal
 - Panitumumab: anticuerpo monoclonal
- Fármacos anti-VEGF (contra el factor de crecimiento endotelial vascular)
 - Bevacizumab (Avastin) anticuerpo anti VEGF-A
- Fármacos multidiana
 - Ziv-aflibercept (ZALTRAP®):
 - Ramucirumab (Cyramza®)
 - Regorafenib (stivarga®)

4.3.4.1. Fármacos anti-EGFR:

El EGFR es una glucoproteína transmembranar que pertenece a una subfamilia de receptores de las tirosinquinazas de tipo I, que incluye el EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 y HER4.

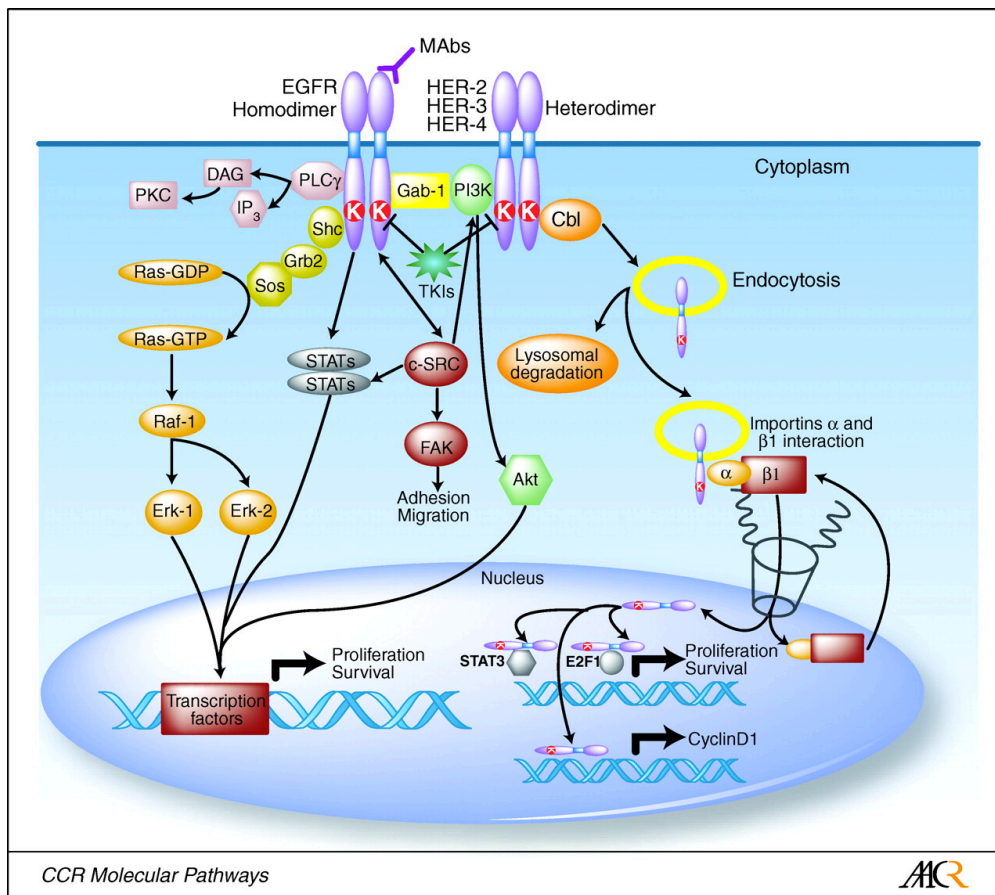


Figura 3. Vía de señalización del EGFR (ODA, 2005).

Las vías de señalización del EGFR están implicadas en el control de la supervivencia celular, la progresión del ciclo celular, la angiogénesis, la migración celular y la invasión celular/metástasis. (ficha técnica de cetuximab)

Estos fármacos sólo son útiles en pacientes con RAS no mutado.

Cetuximab: (Erbix®)

El cetuximab es un anticuerpo **IgG1 monoclonal** cuya diana específica es EGFR. Se une al EGFR con una afinidad aproximadamente 5 a 10 veces superior a la de los ligandos endógenos. Bloquea la unión de los ligandos al receptor, lo que provoca la inhibición de la función del receptor. Además induce la internalización de EGFR lo que puede conllevar una disminución de los receptores disponibles en la superficie celular. El cetuximab también dirige a las células efectoras inmunitarias citotóxicas hacia las

células tumorales que expresan EGFR (citotoxicidad mediada por células dependiente de Ac) (EMA)

Está autorizado en pacientes con **RAS nativo** en combinación con quimioterapia basada en irinotecán, en primera línea en combinación con FOLFOX y en monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán (AEMPS, 2016)

Las principales **reacciones adversas** del cetuximab son las reacciones cutáneas, que se producen en más del 80% de los pacientes; hipomagnesemia, que se produce en más del 10% de los pacientes y reacciones relacionadas con la perfusión, que se producen con síntomas leves a moderados en más del 10% de los pacientes y con síntomas graves en más del 1% de los pacientes (EMA)

Panitumumab: (Vectibix®)

Panitumumab es un **anticuerpo monoclonal IgG2**, que se une con gran afinidad y especificidad al EGFR humano. Se une al dominio de fijación al ligando del EGFR e inhibe la autofosforilación del receptor inducida por todos los ligandos conocidos del EGFR. La unión del panitumumab al EGFR provoca la internalización del receptor, la inhibición del crecimiento celular, la inducción de la apoptosis y un descenso en la producción de interleuquina 8 y del factor de crecimiento del endotelio vascular. (EMA)

Panitumumab (Vectibix®) está autorizado en pacientes con **RAS no mutado**, en primera línea en combinación con FOLFOX y FOLFIRI, en segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes que han recibido primera línea con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (excepto irinotecán) y en monoterapia tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán (AEMPS, 2016)

El análisis de los datos obtenidos en todos los pacientes con CCR m tratados con Vectibix muestra que las **reacciones adversas** notificadas con mayor frecuencia son reacciones cutáneas que se presentan en aproximadamente el 93% de los pacientes y la mayoría son de naturaleza leve o moderada. (EMA)

Las reacciones adversas muy frecuentes notificadas que ocurrieron fueron: trastornos gastrointestinales: diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento y dolor abdominal; trastornos generales: fatiga, pirexia; trastornos del metabolismo y de la nutrición (anorexia); infecciones e infestaciones y trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción, dermatitis acneiforme, prurito, eritema y sequedad en la piel (EMA)

4.3.4.2. Fármacos ANTI-VEGF.

La angiogénesis es el proceso por el cual se forman nuevos vasos sanguíneos en el organismo. Cuando los tejidos necesitan más oxígeno, segregan sustancias que

estimulan el crecimiento de los vasos sanguíneos. Por lo que la posibilidad de inhibir este proceso y de eliminar el suministro de sangre a los tumores puede conducir a una nueva generación de terapias contra el cáncer.

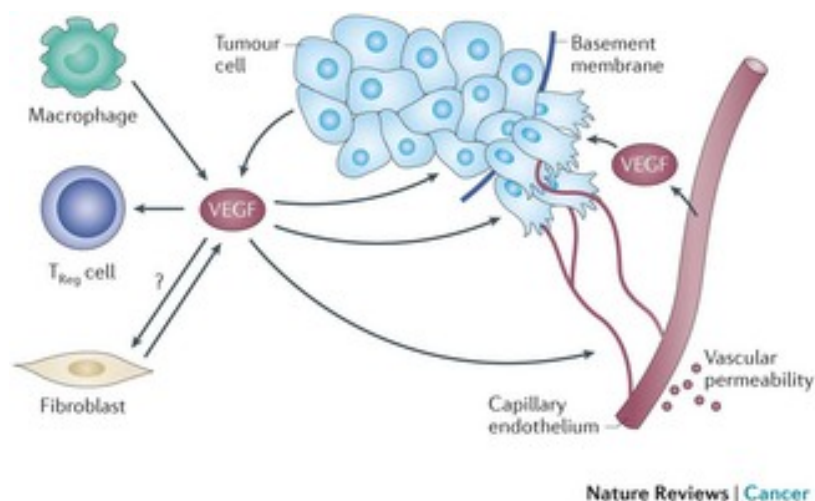


Figura 4. Papel del VEGF en tumores (Goel, 2013)

Ferrara y su equipo de Genentech identificaron hace más de 20 años el gen para inhibir el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y después caracterizaron esta proteína como el mayor regulador de la angiogénesis en una amplia variedad de circunstancias, incluyendo el desarrollo embrionario, funciones reproductivas y la formación de hueso endocondral. Además, demostraron que VEGF es el mediador clave de la angiogénesis de los tumores (Ferrara, 2011).

Bevacizumab (AVASTIN®):

Bevacizumab se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, **inhibiendo así la unión de éste factor a sus receptores** Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor. (EMA)

Está autorizado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto. (AEMPS, 2016)

Las **reacciones adversas** más graves que se pueden dar son las perforaciones gastrointestinales, hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico y tromboembolismo arterial

Los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión y proteinuria

durante la terapia con Avastin probablemente sea dosis-dependiente. (EMA)

4.3.4.3. Fármacos multidiaria:

Ziv-aflibercept (ZALTRAP®)

El principio activo de Zaltrap, aflibercept, es una **proteína que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y al factor de crecimiento placentario (PIGF)**, sustancias que se encuentran en el torrente circulatorio y estimulan el crecimiento de los vasos sanguíneos. Al unirse al VEGF y al PIGF, aflibercept impide que estos actúen. Como resultado, las células cancerosas no pueden desarrollar su propia irrigación sanguínea, lo que las priva oxígeno y nutrientes y contribuye a ralentizar el crecimiento tumoral. (EMA)

Zaltrap se utiliza para tratar pacientes adultos con **cáncer colorrectal metastásico** en los que el tratamiento con otro medicamento, oxaliplatino, no ha sido eficaz o en los que el cáncer ha empeorado. Zaltrap se usa con FOLFIRI, un tratamiento que combina los medicamentos irinotecán, 5-fluorouracilo y ácido folínico. (EMA)

Los **efectos adversos** más frecuentes de Zaltrap son leucopenia y neutropenia, diarrea, proteinuria elevación de la concentración sanguínea de las enzimas hepáticas, estomatitis, cansancio, hipertensión pérdida de peso, reducción del apetito, epistaxis, dolor abdominal, disfonía, elevaciones de la creatinina sanguínea y dolor de cabeza. (EMA)

Regorafenib (Stivarga®)

Regorafenib es un fármaco antitumoral oral perteneciente a los fármacos del grupo de los *multikinase inhibitors*, ya que que bloquea varias **proteínquinasas**, incluidas las quinasas implicadas en la angiogénesis tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) y el microambiente tumoral (PDGFR, FGFR) (EMA)

Regorafenib ha sido autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con CCR m que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos adecuados a dichos tratamientos. Ello incluye quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR. (AEMPS,2015)

Regorafenib ha demostrado un efecto marginal en el aumento de la supervivencia general con un elevado riesgo de efectos adversos y sin ninguna mejora en la calidad de vida del paciente (AEMPS, 2015)

Las reacciones adversas más graves en los pacientes tratados con Stivarga son lesión hepática grave, hemorragia y perforación gastrointestinal.

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas ($\geq 30\%$) en los pacientes tratados con Stivarga son astenia/fatiga, reacción cutánea mano-pie, diarrea, disminución del apetito y de la ingesta de alimentos, hipertensión, disfonía e infección. (EMA)

Ramucirumab (Cyramza®):

Ramucirumab es un **anticuerpo humano**, se une específicamente al Receptor 2 del VEGF bloqueando la unión de los ligandos VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D. Como resultado, ramucirumab inhibe la activación ligando- dependiente del Receptor 2 de VEGF y sus componentes posteriores de la cascada de señalización, incluyendo las proteínas kinasas activadas por mitógeno p44/p42, la proliferación ligando inducida y la migración de las células endoteliales humanas. (EMA)

En combinación con FOLFIRI (irinotecan, ácido folínico y 5 fluorouracilo), para el tratamiento de pacientes adultos con CCR **metastático con progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con bevacizumab, oxaliplatino y fluoropirimidina**. (AEMPS, 2016)

Las **reacciones adversas** más graves asociadas al tratamiento con ramucirumab fueron: la perforación gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal grave, enfermedad tromboembólica arterial (EMA)

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los pacientes tratados con ramucirumab son: neutropenia, fatiga/astenia, leucopenia, epistaxis, diarrea y estomatitis. (EMA)

Durante la evolución de la enfermedad, y para controlar las complicaciones de la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia o los síntomas del tumor, puede ser necesario administrar **terapias de soporte** como medicamentos contra los vómitos (antieméticos), aporte nutricional, fármacos para tratar la anemia (eritropoyetinas y/o suplementos de hierro) o el descenso de las defensas (factores estimulantes de colonias), medicación antidiarreica, etc. También pueden ser necesarios los antibióticos, los analgésicos (calmantes) y otros tipos de fármacos. (SEOM, 2017)

4.3.4.4. Inmunoterapia.

Según el artículo Colorectal Cancer Immunotherapy, la inmunoterapia antitumoral para el CCR se ha estudiado durante décadas. Algunos ensayos clínicos de la inmunoterapia del cáncer han demostrado un beneficio potencial para los pacientes con cáncer colorrectal, sin embargo, la inmunoterapia sigue siendo sólo una opción experimental para esta enfermedad.

tiene el potencial de erradicar el cáncer provocando respuestas inmunes a través del reconocimiento de antígenos específicos en las células tumorales. Sin embargo, la falta de antígenos que son verdaderamente específicos de tumores limita el desarrollo de la inmunoterapia. El objetivo de los auto-antígenos asociados a tumores plantea el riesgo de desarrollar toxicidades autoinmunes contra los tejidos normales de los que se deriva el cáncer, mientras que la auto-tolerancia también puede restringir las respuestas inmunes a estos antígenos. La identificación de un antígeno específico del tumor adecuado es uno de los pasos más importantes en el desarrollo de tratamientos inmunoterapéuticos.

4.3.4.4.1. Antígenos utilizados en el CRC:

El CEA ha sido el antígeno más ampliamente estudiado en el CRC desde los años sesenta. Es una glucoproteína asociada a la membrana plasmática, que desempeña un papel en varios procesos, incluyendo la adhesión celular, promueve la agregación de células de carcinoma colorrectal y también puede facilitar la metástasis actuando como ligandos de L-selectina y E-selectina. El CEA se expresa en múltiples tejidos adultos y puede detectarse a niveles bajos en sangre adulta sana. Sin embargo, CEA es sobreexpresado por adenocarcinomas del colon, recto, mama y pulmón y se "vierte" en el suero a altos niveles por estas malignidades. Por lo tanto, se desarrolló un análisis de sangre CEA como un marcador de diagnóstico para monitorizar la progresión de la enfermedad y la recidiva postquirúrgica.

MUC1 es otro antígeno ampliamente dirigido en la inmunoterapia con CRC. MUC1 mucina es una glicoproteína transmembrana, expresada en la superficie apical de las células epiteliales secretoras, puede unirse a patógenos para limitar la invasión bacteriana y también puede regular la motilidad celular y la supervivencia. La sobreexpresión y la glicosilación anormal de MUC1 caracterizan muchos adenomas colorrectales y se asocian con un mal pronóstico mediante la regulación de vías de señalización que promueven tumores tales como β -catenina y ras.

La **guanilil ciclase C** es un receptor de las hormonas endógenas guanilina y uroguanilina y enterotoxina termoenergética bacteriana exógena. Se expresa principalmente en las superficies apicales de las células epiteliales intestinales.

Además, su expresión se mantiene en más del 95% de los cánceres colorrectales metastásicos. Estas observaciones sugirieron que podría tener utilidad como biomarcador para el CCR metastásico, una hipótesis que ha sido apoyada por varios ensayos clínicos retrospectivos y prospectivos

4.3.4.4.2. Vacunas

EL enfoque terapéutico activo diseñado para activar el sistema inmunitario para responder a uno o más antígenos específicos del tumor y atacar a las células cancerosas mediante el reconocimiento de estos antígenos. Los retos incluyen

1. identificar un objetivo antígeno adecuado

2. diseñar un mecanismo de vacuna apropiado para provocar respuestas inmunes contra células cancerosas que expresan ese antígeno

Dentro de estas estrategias terapéuticas podemos destacar:

- Vacunas de células tumorales autólogas: se producen a partir de células tumorales aisladas de pacientes, se manipulan en una vacuna ex vivo y se vuelven a administrar al paciente. Comprenden todos los antígenos tumorales y, como tales, pueden potencialmente provocar inmunidad antitumoral adaptativa a múltiples antígenos.
- Vacunas peptídicas: Una vacuna peptídica se basa en la identificación y síntesis de epítopos, que inducen respuestas inmunitarias específicas del antígeno tumoral. Las vacunas peptídicas se usan típicamente en combinación con diversos adyuvantes inmunológicos para aumentar la inmunogenicidad y mejorar las respuestas inmunitarias antitumorales. Estas vacunas también pueden tener un menor riesgo de inducir autoinmunidad.
- Vacunas de células dendríticas: la maduración y la autorización de las células dendríticas (CD) es crítica para la presentación de péptidos inmunogénicos y la activación de las células T. Pueden recogerse DC de pacientes, pulsados con epítopos tumorales, madurados ex vivo y transferidos de nuevo a pacientes como una vacuna contra el cáncer para obtener Inmunidad antitumoral. Se siguen realizando ensayos en este campo, para demostrar si son efectivos o no.
- Vacunas de ADN: es un plásmido desnudo que induce la expresión de antígenos específicos al ser suministrados a células de mamífero. Las vacunas de ADN suelen ser bien toleradas, seguras, menos costosas, fáciles de producir y almacenar, y potencialmente inducir tanto la inmunidad humoral como la inmunidad celular. Sin embargo, también existen desventajas como la baja eficiencia de transfección y pobre inmunogenicidad.
- Vacunas de vectores virales: los vectores víricos pueden ser engendrados para expresar antígenos tumorales y la inmunogenicidad natural de vectores virales actúa como un adyuvante para ayudar a aumentar las respuestas inmunitarias específicas del antígeno tumoral.

Los ensayos clínicos más recientes, incluyendo la vacuna y la viruela aviar que expresan CEA y las tres moléculas coestimulantes B7-1, ICAM-1 y LFA-3, han demostrado la mejor eficacia hasta la fecha, induciendo respuestas inmunes y produciendo una estabilización prolongada de la enfermedad.

Algunos estudios sugieren que la tolerancia a MUC1 es demasiado robusta para permitir la inducción de respuestas específicas después de la inmunización, otros enfoques han demostrado una inmunidad antitumoral.

En contraste con MUC1 y CEA, la vacunación dirigida contra GUCY2C se encuentra en las primeras etapas de desarrollo.

4.3.4.4.3. Terapia celular adaptativa

La inmunoterapia pasiva es un proceso en el que los efectores inmunes (células o moléculas) se transfieren al huésped, en lugar de activar el sistema inmune endógeno del huésped. Una forma de esta terapia es la terapia celular adoptiva (ACT). La mayoría de las terapias de células adoptivas se centran principalmente en la terapia de células T, debido a la naturaleza altamente específica y la poderosa capacidad de matar a las células T.

De hecho, la administración de un gran número de células T con alta especificidad a antígenos tumorales puede conducir a una regresión tumoral. Sin embargo, también hay que considerar algunas desventajas de la terapia celular adoptiva, como la posible falta de memoria inmune, la mala persistencia de las células T adoptivas in vivo, el gasto prohibitivo, el tiempo para producir células T (4-16 semanas), así como el riesgo de efectos adversos severos.

En los estudios realizados no se ha demostrado eficacia y seguridad sobre la terapia celular adaptativa.

5. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El tratamiento del CCR m ha conseguido en los últimos años un incremento sustancial en la esperanza de vida asociada a los nuevos medicamentos, llegando a doblar la mediana de supervivencia desde los 12 meses en el año 2000 hasta los 21-26 meses con los últimos tratamientos autorizados (AEMPS, 2015)

A día de hoy, el tratamiento de elección, tanto para la primera como para la segunda línea, incluye irinotecan u oxaliplatino, cada uno de ellos en combinación con 5FU/LV (FOLFIRI y FOLFOX, respectivamente). La adición de bevacizumab a la quimioterapia basada en fluoropirimidina, junto con los anticuerpos cetuximab y panitumumab en pacientes con KRAS no mutado, han aportado avances en el arsenal terapéutico disponible en CCR. Tras fallo o ausencia de idoneidad a todas estas terapias, no existe a fecha de elaboración de este informe, ningún tratamiento autorizado para pacientes con CCR m, lo cual se traduce en una necesidad no cubierta para aquellos pacientes que a pesar de haber agotado todas las alternativas posibles y presentando un buen estado general, no disponen de opciones terapéuticas (AEMPS, 2015)

A la hora de elegir un tratamiento u otro, primero ha de evaluarse el estadio en el que se encuentra el tumor, si hay afectación de ganglios, así como la posible aparición de metástasis.

La cirugía es la primera opción siempre que sea posible, pero en ocasiones se va a utilizar la quimioterapia o la radioterapia previa a la cirugía para poder operar (neoadyuvante). También, se pueden realizar estos tratamiento post-cirugía, con el fin de eliminar cualquier resto celular y prevenir recidivas (adyuvante).

Actualmente han surgido nuevas terapias dirigidas, como los anti-VEGF, anti-EFGR y los fármacos multidiaria; son anticuerpos monoclonales e inhibidores tirosin kinasas, son terapias más dirigidas.

Por otro lado, también, se está investigando nuevas líneas como las vacunas y la terapia celular adaptativa.

Por ultimo tenemos que remarcar que, en los pacientes que han sufrido este tipo de tumores, se va a necesitar un seguimiento con las diferentes pruebas diagnósticas, con el fin de evitar recidivas, y si las hay, detectarlas lo antes posible, con el fin de una detección precoz; así favoreceremos un aumento de la calidad y esperanza de vida de los pacientes.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. AECC, Eguino Villegas A, Fernández Crespo A.I, Fernández Sánchez B, García Álvarez G, Pascual Fernández C. Cancer colorrectal una guía práctica. Asociación Española Contra el Cáncer. 2002
2. Gómez Auxiliadora, Rodríguez Milagrosa, Villar Carlos, Diaz Carlos, Hervas Antonio, Reyes Antonio. Guía clínica del CCR del hospital Reina Sofía. Córdoba. 2005
3. Ayuso M^aL, Grávalos Castros C, Cámara JC, García Carbonero R, Cortés-Funes H, Morillas JD, Pérez-Escutia M^aA., Pérez-Regadera J, Ruiz Casado A. Guía clínica, Diagnóstico y tratamiento carcinoma colorrectal. Oncosur.FundaciónMM. Madrid. 2007
4. González Barón. M. Actualizaciones en oncología. Cáncer 99. Madrid. 20000
5. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Punto farmacológico nº102 cáncer colorrectal; 2016
6. SEOM, Sociedad española de oncología médica . Cáncer de colon y recto [Internet] Madrid. 2017 [citado 3 de abril de 2017]. Recuperado a partir de: <http://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/colon-recto?start=8#content>
7. ACS (American Cancer Society: colorectal cancer): Colorectal Cancer. 2017. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer.html> [citado 10 mayo de 2017])
8. Bo Xiang, Adam E. Snook, Michael S Magee, Scott Arthur Waldman. Colorectal Cancer Immunotherapy. Article in discovery medicine. [Internet] Philadelphia, PPennsylvania. 2013. [citado 24 abril de 2017]. Recuperado a partir de: https://www.researchgate.net/publication/237001833_Colorectal_Cancer_Immunotherapy
9. Ficha técnica Zaltrap (aflibercept) European Medicines Agency [Internet]. 2012. [citado 5 de mayo]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002532/WC500139486.pdf
10. AEMPS. Informe de posicionamiento terapéutico de regorafenib (Stivarga) en

- cáncer colorrectal. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 2015.
11. AEMPS. Informe de posicionamiento terapéutico de ramucirumab (Cyramza) en CCR metastásico. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 2016
 12. Balaguer F, Piñol V, Castells A. Cancer digestivo: patogenia, diagnóstico, tratamiento y prevención. Servicio de gastroenterología. Hospital Clinic Barcelona; servicio de gastroenterología hospital universitari Dr Josep Trueta. Girona
 13. Reyes Melian J.M^a, Barata Gómez T, De la Vega Prieto M., Díez De La Lastra Bosch I, Merenciano García C., Rojas Izquierdo M^aD, Arteaga Baudet S, Quintero Carrión E., Sierra Hernández A, Medina Ortega C, Álvarez Argüelles Cabrera H, Castro López-Tarruella V, Alonso Fernández Aceituno A. Guía de Actuación en Cáncer Colorrectal. 2011. Servicio Canario de la Salud. Canarias.
 14. Ficha técnica o resumen de las características del producto (cetuximab®) [Internet]. [citado 10 de mayo de 2017]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf
 15. Ficha técnica o resumen de las características del producto (Vectibix®) [Internet]. [citado 16 de mayo de 2017]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf
 16. Ficha técnica o resumen de las características del producto (Avastin®) [Internet]. [citado 18 de mayo de 2017]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf
 17. Ficha técnica o resumen de las características del producto (Stivarga®) [Internet]. [citado 18 de mayo de 2017]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf
 18. Ficha técnica o resumen de las características del producto (Cyramza®). [Internet]. [citado 19 de mayo de 2017]. Recuperado a partir de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf
 19. Ruiz Casado A, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Comunidad Autónoma Castilla-La Mancha, Programa de armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud, Informe de posicionamiento terapéutico de regorafenib (Stivarga®) en cáncer colorrectal. Texto final adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico. 2015
 20. SAS (Servicio Andaluz de Salud). Protocolo cáncer colorrectal: diagnóstico, tratamiento y seguimiento. SAS. 2005. Córdoba.
 21. Oda K, Matsuoka Y, Funahashi A, Kitano H. A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling. Molecular Systems Biology. 2005;1:2005.0010. doi:10.1038/msb4100014.

22. Ferrara N. From the discovery of vascular endothelial growth factor to the introduction of avastin in clinical trials - an interview with Napoleone Ferrara by Domenico Ribatti. *Int J Dev Biol.* 2011;55(4-5):383-8. doi: 10.1387/ijdb.103216dr.
23. Goel HL, Mercurio AM. VEGF targets the tumour cell. *Nat Rev Cancer.* 2013 Dec;13(12):871-82. doi: 10.1038/nrc3627.